

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5883459号  
(P5883459)

(45) 発行日 平成28年3月15日 (2016. 3. 15)

(24) 登録日 平成28年2月12日 (2016. 2. 12)

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 K 31/55	(2006. 01)	A 6 1 K 31/55
A 6 1 K 47/32	(2006. 01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/14	(2006. 01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/10	(2006. 01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/34	(2006. 01)	A 6 1 K 47/34

請求項の数 11 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-554396 (P2013-554396)  
 (86) (22) 出願日 平成24年2月17日 (2012. 2. 17)  
 (65) 公表番号 特表2014-505724 (P2014-505724A)  
 (43) 公表日 平成26年3月6日 (2014. 3. 6)  
 (86) 国際出願番号 PCT/KR2012/001186  
 (87) 国際公開番号 W02012/111996  
 (87) 国際公開日 平成24年8月23日 (2012. 8. 23)  
 審査請求日 平成27年2月2日 (2015. 2. 2)  
 (31) 優先権主張番号 10-2011-0014530  
 (32) 優先日 平成23年2月18日 (2011. 2. 18)  
 (33) 優先権主張国 韓国 (KR)

(73) 特許権者 513208168  
 インダストリー-アカデミック コーオペ  
 レイション ファウンデーション, チョ  
 ソン ユニヴァーシティー  
 大韓民国 501-759 クァンジュ  
 トン-グ ソソクドゥン 375

(73) 特許権者 514022165  
 タホ ファーマシューティカルズ リミテ  
 ッド  
 台湾 110 タイペイ キールン ロー  
 ド セクション 2 ナンバー 189  
 20階

(74) 代理人 110000796  
 特許業務法人三枝国際特許事務所

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ガランタミンまたはその塩を含む経皮送達システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

有効成分としてのガランタミンまたはその薬学的に許容可能な塩と、粘着剤としてのスチレン-ブタジエン-スチレン共重合体、またはスチレン-イソプレン-スチレン共重合体とを含む薬物含有基質層を含むことを特徴とする、経皮送達システム。

【請求項 2】

前記経皮送達システムが、基層、前記薬物含有基質層、放出層を含むことを特徴とする、請求項 1 に記載の経皮送達システム。

【請求項 3】

前記ガランタミンまたはその薬学的に許容可能な塩が、薬物含有基質層の総重量に基づき 0.5 ~ 20 重量%の範囲で含まれることを特徴とする、請求項 1 に記載の経皮送達システム。

【請求項 4】

前記ガランタミンまたはその薬学的に許容可能な塩が、薬物含有基質層の総重量に基づき 10 ~ 20 重量%の範囲で含まれることを特徴とする、請求項 1 に記載の経皮送達システム。

【請求項 5】

前記粘着剤が、薬物含有基質層の総重量に基づき 70 ~ 95 重量%の範囲で含まれることを特徴とする、請求項 1 に記載の経皮送達システム。

【請求項 6】

プロピレングリコールラウレート、ラウリルアルコール、トリアセチン、ミリスチン酸イソプロピル、シネオール、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、オレオイルマクロゴールグリセリド、カプリロカプロイルマクロゴールグリセリドから構成される群より選択された1つ以上の浸透促進剤を含むことを特徴とする、請求項1乃至5のいずれかに記載の経皮送達システム。

【請求項7】

前記浸透促進剤がポリオキシエチレンラウリルエーテルであることを特徴とする、請求項6に記載の経皮送達システム。

【請求項8】

前記浸透促進剤が、前記薬物含有基質層の総重量に基づき0.5～10重量%の範囲で含まれることを特徴とする、請求項6に記載の経皮送達システム。

10

【請求項9】

前記浸透促進剤が、薬物含有基質層の総重量に基づき5重量%の量で含まれることを特徴とする、請求項6に記載の経皮送達システム。

【請求項10】

前記薬物含有基質層の厚さが50μm～100μmの範囲であることを特徴とする、請求項1乃至5のいずれかに記載の経皮送達システム。

【請求項11】

前記薬物含有基質層の厚さが50μm～80μmの範囲であることを特徴とする、請求項1乃至5のいずれかに記載の経皮送達システム。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、有効成分としてのガランタミンまたはその塩を含む経皮送達システムに関し、特に、粘着剤としてのスチレン-ブタジエン-スチレン共重合体またはスチレン-イソブレン-スチレン共重合体で形成された基質である、薬物含有基質層を含む、経皮送達システムに関する。

【背景技術】

【0002】

アルツハイマー病は認知症の最も一般的な形態である。知能の喪失が特徴的であり、正常な日常生活に重大な影響を及ぼす神経疾患である。アルツハイマー病は通常老齢において発生し、記憶、論理的思考、計画などの認知機能の低下が特徴である。罹患患者の発症後生存期間の中央値は約8年間である(Coyle, J., Kershaw, P., 2001. Galantamine, a cholinesterase inhibitor that allosterically modulates nicotinic receptors: effects on the course of Alzheimers disease. Biol. Psychiatry. 49, 289~299)。ガランタミンは第3級アルカロイドおよび可逆的競合アセチルコリンエステラーゼ阻害剤である(Zarotsky, V., Sramek, J. J., Cutler, N. R., 2001. Galantamine hydrobromide: an agent for Alzheimer's disease. Am. J. Health-Syst. Pharm. 60, 446~452)。ガランタミンはアルツハイマー病の対症療法に効果的で忍容性が良好であり、患者の認知力、全体的機能、日常生活を向上する(Scott, L. J., Goa, K. L., 2000. Galantamine: a review of its use in Alzheimer's disease. Drugs. 60, 1095~1122; Corey-Bloom, J., 2003. Galantamine: a review of its use in Alzheimer's disease and vascular dementia. Int. J. Clin. Pract. 57, 219~223)。

30

40

【0003】

50

現在、ガラントミンは錠剤または経口液剤として市販されている。ガラントミンの経口投与は腹痛や吐き気、下痢などの副作用が起こる。このため、ガラントミンの別の投与法は治療の成功に有用である可能性がある。

【0004】

経皮薬剤送達システム(TDDS)は、最も一般的な有害事象であり、時には治療の取り止めにつながることもさへある、吐き気や嘔吐などの胃腸副作用を最小限にするため有益である。TDDSは持続的で制御された血中薬物濃度、バイオアベイラビリティの向上、初回通過代謝の回避などの利点を提供する。TDDSのメリットにも関わらず、その使用は往々にして皮膚の最も外側の層である角質層により制限される。この層はわずか20~25 $\mu\text{m}$ の厚さであるが、多くの化合物の浸透に障壁となる可能性があり、これが治療的TDDSにとって大きな課題となる(Thomas, B. J., Finnin, F. C., 2004. The transdermal revolution. Drug Discov. Today. 9, 697~703. Walters, K. A., Walker, M., Olejnik, O., 1987. Non-ionic surfactant effects on hairless mouse skin permeability characteristics. J. Pharm. Pharmacol. 40, 525~529)。

10

【0005】

皮膚の不浸透性を克服するために多様なアプローチが利用されている。それらのうち、TDDSでは投与薬剤の浸透を促進するために化学的促進剤が一般的に使用されている(Williams, A. C., Barry, B. W., 2004. Permeation enhancers. Adv. Drug Deliver. Rev. 56, 603~618)。化学的促進剤の促進する性質は、薬剤及びその他処方成分の物理化学的特性によって異なることが知られている。基質ベースのTDDSにおいて、特に粘着剤(DIA)のタイプ、感圧接着剤(PSA、以下「粘着剤」という)中の薬剤は、皮膚への粘着機能と、剤形の基盤としての働きを満たす。適した粘着剤の選択において、薬剤、粘着剤、促進剤間の親和性、および粘着剤の性質を検討する必要がある。

20

【0006】

米国特許第5700480号は、ガラントミンを含む貯留層と、可塑剤、および粘着剤としてポリアクリレート(例:アクリレート共重合体/メタクリレート共重合体)を含む経皮送達システムを開示している。米国特許第5700480号の経皮送達システムは、浸透性が非常に低く、毎時約2.7 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ となっている。この問題に対処し、薬物含量を高めるため、米国特許公報第2007/0104771A1は経皮送達システムを開示しており、このシステムは、極性官能基モノマーコンポーネント、10重量%以上のガラントミン、ガラントミンを毎時4.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 以上の流束で送達するための浸透促進剤を有するアクリレート重合体を含む薬物リザーバを含む。しかしながら、米国特許公報第2007/0104771A1に基づく経皮送達システムは流束がやはり遅く、最大毎時11.35 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ となっている(表2)。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

40

【0007】

【特許文献1】米国特許第5700480号明細書

【特許文献2】米国特許公報第2007/0104771A1明細書

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Coyle, J., Kershaw, P., 2001. Galantamine, a cholinesterase inhibitor that allosterically modulates nicotinic receptors: effects on the course of Alzheimers disease. Biol. Psychiatry. 49, 289~299

50

【非特許文献2】Zarotsky, V., Sramek, J. J., Cutler, N. R., 2001. Galantamine hydrobromide: an agent for Alzheimer's disease. Am. J. Health-Syst. Pharm. 60、446~452

【非特許文献3】Scott, L. J., Goa, K. L., 2000. Galantamine: a review of its use in Alzheimer's disease. Drugs. 60、1095~1122

【非特許文献4】Corey-Bloom, J., 2003. Galantamine: a review of its use in Alzheimer's disease and vascular dementia. Int. J. Clin. Pract. 57、219~223

10

【非特許文献5】Thomas, B. J., Finnin, F. C., 2004. The transdermal revolution. Drug Discov. Today. 9、697~703

【非特許文献6】Walters, K. A., Walker, M., Olejnik, O., 1987. Non-ionic surfactant effects on hairless mouse skin permeability characteristics. J. Pharm. Pharmacol. 40、525~529

【非特許文献7】Williams, A. C., Barry, B. W., 2004. Permeation enhancers. Adv. Drug Deliver. Rev. 56、603~618

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の目的は、ガランタミンまたはその塩の結晶化を抑制して、それにより治療上有効な血中濃度を少なくとも24時間安定的に維持できるだけでなく、高い皮膚透過率も提供する、有効成分としてガランタミンまたはその塩を含むことを特徴とする、経皮薬剤送達システムを提供することにある。

【0010】

つまり、本発明は24時間以上にわたり連続的に高い皮膚透過性を示す、ガランタミンまたはその薬学的に許容可能な塩を含む、経皮送達システムを提供する。

30

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明の一側面によれば、有効成分としてのガランタミンまたはその薬学的に許容可能な塩、及び粘着剤としてのスチレン-ブタジエン-スチレン共重合体またはスチレン-イソプレン-スチレン共重合体を含む薬物含有基質層を含む、経皮送達システムを提供する。

【0012】

本発明の一態様において、前記経皮送達システムは基層、薬物含有基質層、放出層を含むことができる。

40

【0013】

本発明に基づく経皮送達システムにおいて、ガランタミンまたはその薬学的に許容可能な塩は、薬物含有基質層の総重量に基づき0.5~20重量%の範囲で、好ましくは10~20重量%の範囲で含有することができる。また、粘着剤は薬物含有基質層の総重量に基づき70~95重量%の範囲の量で含有することができる。

【0014】

本発明による経皮送達システムはさらに、プロピレングリコールラウラート、ラウリルアルコール、トリアセチン、ミリスチン酸イソプロピル、シネオール、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、オレオイルマクロゴールグリセリド、カプリロカプロイルマクロゴールグリセリドから構成される群より選択された1つ以上の浸透促進剤を含む。好ましく

50

は、前記浸透促進剤はポリオキシエチレンラウリルエーテルとすることができる。前記浸透促進剤は、薬物含有基質層の総重量に基づき0.5～10重量%の範囲の量、好ましくは5重量%の量で含有することができる。

【0015】

本発明に基づく経皮送達システムにおいて、前記薬物含有基質層は、50 $\mu$ m～100 $\mu$ mの範囲の厚さ、好ましくは50 $\mu$ m～80 $\mu$ mの厚さを有することができる。

【発明の効果】

【0016】

本発明による経皮送達システムは、基質中のガラントアミンまたはその塩の結晶化を抑制する粘着剤としてスチレン-ブタジエン-スチレン共重合体またはスチレン-イソプレン-スチレン共重合体を使用して得られた基質を含み、それにより治療上有効な血中濃度を少なくとも24時間安定的に維持することができる。特に、本発明による経皮送達システムは高い皮膚透過率(例：毎時最大38 $\mu$ g/cm<sup>2</sup>)を達成することができる。

10

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】薬物含量15%w/wでの粘着剤の種類別にガラントアミン浸透に対する効果を無毛マウス皮膚で評価することにより得られた結果を示す。値は平均 $\pm$ 標準偏差として示されている(n=3)。

【図2】薬物含量15%w/wでのアクリル系粘着剤に含有される官能基のガラントアミン浸透に対する効果を評価することにより得られた結果を示す。値は平均 $\pm$ 標準偏差として示されている(n=3)。

20

【図3】薬物含量15%w/wでのヒドロキシ基(Duro-Tak(登録商標)87-2510)含有アクリル系粘着剤を使用して作製された新鮮(fresh)および結晶化(crySTALLIZED)パッチの比較を通して得られた結果を示す。値は平均 $\pm$ 標準偏差として示されている(n=3)。

【図4】SBS基質中の薬物含量のガラントアミン浸透に対する効果を無毛マウス皮膚において80 $\mu$ m厚の乾燥基質で評価することにより得られた結果を示す。値は平均 $\pm$ 標準偏差として示されている(n=3)。

【図5】SBS基質において促進剤が存在する中での薬物含量のガラントアミンの浸透に対する効果を評価することにより得られた結果を示す。値は平均 $\pm$ 標準偏差として示されている(n=3)。

30

【図6】薬物含量15%w/wでのSBS基質乾燥厚さの48時間にわたるガラントアミンの浸透に対する効果を評価することにより得られた結果を示す。値は平均 $\pm$ 標準偏差として示されている(n=3)。

【発明を実施するための形態】

【0018】

本発明は、有効成分としてのガラントアミンまたはその薬学的に許容可能な塩と、粘着剤としてのスチレン-ブタジエン-スチレン共重合体またはスチレン-イソプレン-スチレン共重合体を含んで成る薬物含有基質層を含む経皮送達システムを提供する。

【0019】

アクリル系粘着剤を使用した従来の経皮送達システムにおける皮膚透過性が低い問題に対処するため、本発明の発明者は粘着剤、薬剤濃度、基質の厚さ、浸透促進剤などの特性についてさまざまな研究を実施した。本発明では、透過率の低さはガラントアミン中の第三級アミン基と粘着剤中のカルボキシル官能基間の相互作用、及びアクリル系粘着剤が使用されている基質中のガラントアミンの結晶化によるものであることが分かった。また、本発明では、薬物含有基質層が特定の粘着剤(すなわち、スチレン-ブタジエン-スチレン共重合体またはスチレン-イソプレン-スチレン共重合体)を使用して設計されている場合、ガラントアミンと粘着剤間の相互作用、及びガラントアミンの結晶化が効果的に抑制され、高い皮膚透過性を達成することができることが分かった。

40

【0020】

50

粘着剤、すなわちスチレン - ブタジエン - スチレン共重合体またはスチレン - イソプレ  
ン - スチレン共重合体は、粘着剤の機能を果たすだけでなく、剤形の基盤又はベースも形  
成する。粘着剤は70 ~ 95重量%の範囲、好ましくは80 ~ 90重量%の範囲の量で含  
有することができるが、これに限らない。

#### 【0021】

本発明に基づく経皮送達システムにおいて、ガランタミンまたはその薬学的に許容可能  
な塩（例：HBr塩）は、治療上有効な血中濃度を得るために十分な量、例えば、薬物含  
有基質層の総重量に基づき0.5 ~ 20重量%の範囲、好ましくは10 ~ 20重量%、よ  
り好ましくは10 ~ 15重量%、特に好ましくは約15重量%の量で使用することができ  
る。ガランタミンまたはその薬学的に許容可能な塩の量が0.5重量%未満の場合、薬剤  
の所望の治療効果を得るために経皮送達システムの大きさ（すなわち、領域）が過大にな  
り、患者のドラッグコンプライアンス低下につながることもある。さらに、ガランタミン  
またはその薬学的に許容可能な塩の量が20重量%を超える場合、薬物の結晶が薬物含有  
基質層に形成され、粘着力の低下または薬物の透過率低下につながる。

10

#### 【0022】

また、本発明に基づく経皮送達システムは、浸透促進剤を含むことができる。前記浸透  
促進剤は、薬物含有基質層の総重量に基づき0.5 ~ 10重量%の範囲、好ましくは約5  
重量%の量で含有することができるが、この量は浸透促進剤の種類に応じて変わる。浸透  
促進剤の量が0.5重量%未満である場合、十分な浸透促進効果を得ることが困難になる  
ことがある。さらに、浸透促進剤の量が10重量%を超えると、浸透促進効果が十分に向  
上されない。浸透促進剤の使用量が過多は皮膚に対する粘着力が低下したり、凝集性が弱  
まることによるコールドフローが生じたりすることがある。

20

#### 【0023】

前記浸透促進剤は、プロピレングリコールラウラート（例：Lauroglycol（  
登録商標） FCC）、ラウリルアルコール、トリアセチン、ミリスチン酸イソプロピル  
、シネオール、ポリオキシエチレンラウリルエーテル（例：Brij（商標）30、Bri  
j（商標）52など）、オレオイルマクロゴールグリセリド（またはポリエチレングリ  
コール - 8リノール酸グリセリルグリセリル）（例：Labrafil（登録商標）2  
609など）、カプリロカプロイルマクロゴールグリセリド（またはポリエチレングリ  
コール - 8カプリル酸グリセリル/カプリン酸グリセリル）（例：Labrasol（登録  
商標）など）から構成される群より選択された1つ以上の浸透促進剤とすることができ  
る。それらのうち、ポリオキシエチレンラウリルエーテルの使用が好ましい。

30

#### 【0024】

本発明に基づく経皮送達システムにおいて、前記薬物含有基質層は、50  $\mu$ m ~ 100  
 $\mu$ mの範囲の厚さ、好ましくは50  $\mu$ m ~ 80  $\mu$ mの範囲の厚さを有することができる。

#### 【0025】

本発明の一態様において、約15重量%のガランタミン、約5重量%のポリオキシエチ  
レンラウリルエーテル、残りの量のスチレン - ブタジエン - スチレン共重合体から成る厚  
さ約80  $\mu$ mの薬物含有基質を有する薬物含有基質層を含む、経皮送達システムを提供す  
る。

40

#### 【0026】

本発明の経皮送達システムは、基層、薬物含有基質層、放出層を含むことができる。本  
発明の基層、薬物含有基質層、放出層を含む経皮送達システムは、薬物含有基質層を放出  
層上に形成した後、その上に基層を形成することで作製することができる。放出層には、  
経皮送達システムの分野で使用される従来のリリースライナーまたはそれらのラミネート  
を使用することができる。例えば、シリコン樹脂またはフッ素樹脂でコーティングした、  
ポリエチレン、ポリエステル、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデンなどから成る、薄膜  
、紙、またはそれらのラミネートを使用することができる。また、経皮薬剤送達システム  
の分野で従来使用される薬物非吸収性の柔軟な材料を基層（「バックグメンブレン」と  
も呼ばれる）に使用することができる。例えば、ポリオレフィン、ポリエーテル、多層工

50

チレン酢酸ビニル薄膜、ポリエステル、ポリウレタンなどを使用することができる。本発明の経皮送達システムは、例えば、ガラタミンまたはその薬学的に許容可能な塩を適切な溶媒（例：クロロホルムなど）で溶解させ、スチレン - ブタジエン - スチレン共重合体またはスチレン - イソプレン - スチレン共重合体（及び、必要に応じて浸透促進剤）をそれと混合し、例えばシリコンを塗布したリリースライナー上で得られた混合物を成形した後、混合物を乾燥させ、それに基層をラミネートすることにより作製することができる。

#### 【実施例 1】

##### 【0027】

以下実施例を参照しながら、本発明についてより詳細に説明する。これらの実施例は例示目的のみであり、本発明の範囲を限定することを意図していない。

##### 【0028】

#### 1、材料及び方法

##### (1) 材料

Lauroglycol（登録商標） FCC、ラウリルアルコール、トリアセチン、ミリスチン酸イソプロピル、シネオール、ポリオキシエチレンラウリルエーテル（例：Brij（商標）30、Brij（商標）52など）、オレオイルマクロゴールグリセリド（例：Labrafil（登録商標）2609 CSなど）、カプリロカプロイルマクロゴールグリセリド（例：Labrasol（登録商標）など）。

ガラタミンは Ivax Pharmaceuticals（チェコ共和国、Opava-Komarot）より購入したものである。ポリエチレングリコール - 8カプリル酸グリセリル/カプリン酸グリセリル（Labrasol（登録商標））は Gattefosse（フランス、Gennevilliers）より入手したものである。ポリエチレングリコール - 8リノール酸グリセリル（Labrafil（登録商標）2609）は Masung Co.（韓国、ソウル）より購入したものである。オレイン酸、プロピレングリコール、ソルビタンモノオレアート（Span（登録商標）80）は Junsei Chemical（日本、東京）より購入したものである。ミリスチン酸イソプロピル（IPM）及び PEG - 20 アーモンド脂肪酸グリセリル（Crovol（登録商標）A40）は Croda（米国ニュージャージー州パーシッパニー）より入手したものである。シネオール、ラウリルアルコール、Brij（登録商標）30 は Sigma Chemical（米国ミズーリ州セントルイス）より購入したものである。アクリレート、ポリイソブチレン（PIB）及びスチレン - ブタジエン - スチレン共重合体（SBS）粘着剤溶液（有機溶媒中）は、National Starch and Chemical Company（米国ニュージャージー州ブリッジウォーター）より入手したものである。シリコン粘着剤溶液（BioPSA（登録商標）7-4302）は Dow Corning（米国ミシガン州ミッドランド）より入手したものである。その他の化学剤はすべて試薬等級のものであり、さらなる精製を行わずに使用された。

##### 【0029】

##### (2) 方法

#### <1> ガラタミン含有粘着剤基質の作製

クロロホルム中でガラタミンを溶解し、促進剤及び粘着剤と混合して薬剤溶液が作製された。得られた混合物がリリースライナー上で成形された。室温下で10分間静置した後、80 で20分間乾燥させて残留有機溶媒を除去した。溶媒の除去後、乾燥薄膜をポリエステルバックリング薄膜（Scotch Pak（登録商標）9728、3M、米国）とラミネートした。

##### 【0030】

#### <2> 皮膚メンブレンの作製

6～8週齢の無毛マウスから全層皮膚が切除された。マウスはジエチルエーテル麻酔下で安楽死処分された。はさみとメスで皮下脂肪、組織、血管が慎重に取り除かれた。穴やその他欠陥のない皮膚のみが使用された。体外皮膚透過性研究を実施するため、皮膚は約6cm<sup>2</sup>片にカットされた。

10

20

30

40

50

## 【0031】

## &lt; 3 &gt; 体外経皮浸透試験

無毛マウス皮膚の経皮送達システムからのガラントアミン体外経皮浸透挙動が改変フラウンツ拡散セルを使用して検査された。フロースルー拡散セルシステムが使用され、温度は37に維持された。レシーバー側セル開口の表面領域は2cm<sup>2</sup>、容積は5.5mLであった。レシーバー側セルにリン酸塩バッファ溶液(pH6.0)が充填され、媒体がテフロン被覆マグネチック攪拌棒により500rpmで攪拌された。切除された皮膚が各レシーバー側セルにマウントされた。各皮膚上にリングとセルキャップが配置された。その後これらのコンポーネントがクランプされ、24時間にわたって4時間ごとに試料が採集され、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により分析が行われた。

10

## 【0032】

## &lt; 4 &gt; 分析法

以前に報告された方法(Ang, C., Fen, H. E., Sub, H. E., 2006. Pharmacokinetics of galantamine Hbr in plasma and brain of mice. Chin. J. Pharm. 37, 55~61)を若干変更した方法を使用してガラントアミンが分析された。UV検出器(SP D-10A)、C18カラム(4.6x100mm, 5µm, Gemini)、ポンプ(LC-10AD)、オートインジェクタ(SIL-10A)から構成されるHPLCシステム(Shimadzu Scientific Instruments, MD)が使用された。UV検出器の波長は230nmであり、カラム温度は30に維持され、流速は1mL/分で注入量は30µLであった。メタノール/水と0.2%のトリエチルアミンで成る移動相がリン酸(35/65, v/v)によりpH6.4に調整された。

20

## 【0033】

## &lt; 5 &gt; データ分析

フロースルー型拡散セルシステム向けに開発された方法(Choi, H-K., Angello, J., 1994. The Mathematical analysis and optimization of a flow through diffusion cell system. Pharm. Res. 11, 595~599)により浸透データが分析された。

## 【0034】

## 2、結果及び討論

## (1) 粘着剤の効果

TDDSの設計において適した粘着剤基質を選択することが重要である。粘着剤の物理化学的性質は皮膚での薬剤の流束に大きく影響することが知られている(Subedi, R. K., Jang, J. H., Kim, Jae-II, Park, Y. J., Choi, H.-K., 2010. Formulation and evaluation of transdermal patch containing sibutramine. J. Kor. Pharm. Sci. 40, 33~38)。ガラントアミンの浸透に対する粘着剤基質の効果をアクリレート、アクリレートゴムハイブリッド、SBS、シリコン、PIB基質を使用して調べた。スクリーニングされた粘着剤の物理化学特性を表1に示す。

40

## 【0035】

【表1】

研究で使用された粘着剤の物理化学特性

商品名	化学組成	官能基
Durotak (登録商標) 87-2510	アクリレート	OH
Durotak (登録商標) 87-504A	アクリレートゴムハイブリッド	OH
Durotak (登録商標) 87-2979	アクリレート酢酸ビニル	OH/COOH
Durotak (登録商標) 87-9301	アクリレート共重合体	非官能性
SBS 6174	熱可塑性ゴムブロック共重合体	非官能性
BIO-PSA (登録商標) 7-4302	シロキサンの	非官能性
PIB 10711-62	ポリイソブチレン	非官能性

## 【0036】

アクリレート、アクリレートゴムハイブリッド、SBS、シリコン、PIB基質を含むパッチが15% w/wの薬物含量でスクリーニングされた。ガランタミンの透過率はアクリル系粘着剤が最も高く、SBS、アクリレートゴムハイブリッド、シリコンおよびPIBの順に続いた(図1参照)。アクリル系粘着剤中の異なる官能基のガランタミン浸透性に対する効果も調べられた(図2参照)。ガランタミンの浸透性が最も高かったのはヒドロキシ基(Duro-Tak(登録商標)87-2510)を有するアクリル系粘着剤を含む基質であった。ガランタミンの浸透性が最も低かったのはカルボキシル官能基(Duro-Tak(登録商標)87-2979)を含むアクリル系粘着剤であった。これは、ガランタミン中の第三級アミン基とDuro-Tak(登録商標)87-2979中の-COOH基の相互作用によるものである可能性がある。この種の薬物ポリマー相互作用の可能性は広く報告されている(Kim, J. H., Cho Y. - J., Choi, H. - K., 2000. Effect of vehicles and pressure sensitive adhesives on the permeation of tacrine across hairless mouse skin. Int. J. Pharm. 196, 105~113; Morimoto, Y., Kokubo, T., Sugibayashi, K., 1992. Diffusion of drug in acrylic type pressure sensitive adhesive matrix. II. Influence of interaction. J. Control. Release. 18, 113~121; Subedi, R. K., Jang, J. H., Kim, Jae-II, Park, Y. J., Choi, H. - K., 2010. Formulation and evaluation of transdermal patch containing sibutramine. J. Kor. Pharm. Sci. 40, 33~38)。

## 【0037】

驚くべきことに、パッチが室温で保存されたとき、SBSを除くすべての基質で一週間以内に結晶が形成されることが分かった。ヒドロキシ基を有するアクリル系基質で作製された新鮮な試料からの流束が最高ではあったが、パッチにおける薬物の結晶化は薬物の流束の大幅な低下を引き起こした(図3参照)。薬物含量の容量、適切な透過率、良好な粘着性を考慮し、SBS基質が最も優れていると判断される。

## 【0038】

## (2) 皮膚透過性に対するガランタミン濃度の効果

図4に無毛マウス皮膚におけるガランタミンの浸透に対するSBS基質中の薬物含量の効果を示す。薬物含量がポリマー重量の2.5から15%w/wに増加されたとき、透過率も比例して増加した。パッチ中のガランタミン濃度と平均累積流束間の得られた相関係数は $R^2 = 0.998$ であった。薬物含量20%w/wでは72時間以内に基質に結晶が見られた。濃度15%w/wを超えるとガランタミンがSBS基質内で過飽和して基質中の薬物の再結晶化につながった可能性がある。薬物含量のさらなる増加は浸透性の大幅な増加にはつながらなかった。薬物含量を最適化するため、促進剤が含まれる場合のガランタミンの流束に対する薬物含量の効果についても調べた。図5に5%v/wのBrij(登録商標)30が含有される場合の12.5%w/w~20%w/wの薬物含量の効果を示す。ガランタミンの浸透性は薬物含量の15%w/wまで大幅に増加した。しかし、薬物含量15%w/wを超えると流束はほぼ一定のままとなり、薬物含量20%w/wでは減少さえした。この流束の減少は基質中でのガランタミン結晶化のためである可能性がある。したがって、最も優れた薬物含量は15%w/wであると判定される。

## 【0039】

## (3) 基質厚さの効果

基質層の厚さは基質ベースのTDDS開発における重要なパラメータの一つである。より厚い基質は比較的長い適用時間にわたり皮膚により多量の薬物を送達することができる(Furuishi, T., Io, T., Fukami, T., Suzuki, T., Tomono, K., 2008. Formulation and in vitro evaluation of pentazocine transdermal delivery system. Biol. Pharm. Bull. 31, 1439~1443)。これはパッチからの浸透により多量の薬物が利用可能なためである。しかし、より厚い基質はコールドフローを引き起こす可能性もより高い(Wokovich, A.M., Prodduturi, S., Doub, W.H., Hussain, A.S., Buhse, L.F., 2006. Transdermal delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute. Eur. J. Pharm. Biopharm. 64, 1~8)。したがって、浸透性と粘着特性を評価するために、ガランタミン含有パッチにおける厚さの効果も調べた。24時間の試験中、多様な厚さの基質から浸透特性を見出すことは不可能であった。試験を48時間まで延長すると、より厚い粘着剤基質のほうがより良好で一貫したプロファイルを示した(図6参照)。特に、より薄い基質(40 $\mu$ m)は浸透性の低下を示した。作製されたパッチの粘着性が拇指タック試験によって手動で評価された。その結果、50 $\mu$ mを超える基質厚は十分な粘着力を有することが分かった。基質厚80 $\mu$ mを超えると、流束は大きく増加せず、得られたプロファイルはほぼ同じであった。上述したように、より厚い基質は皮膚への適用に際してコールドフローを生じる可能性があるため好ましくない可能性がある。したがって、粘着性とコールドフローの可能性を考慮し、基質の厚さは50 $\mu$ m~80 $\mu$ mが好ましく、特に80 $\mu$ mが好ましいと判定される。

## 【0040】

## (4) 浸透促進剤の効果

浸透促進剤は可逆的に角質層の透過障壁を減少する。また浸透促進剤は可塑剤として作用することもでき、基質中の薬物の移動性を高める。SBS基質中で多様な浸透促進剤(

10

20

30

40

50

5 % v / w ) の効果を 1 5 % w / w の薬物含量で評価した。その結果を表 2 に示す。

【 0 0 4 1 】

【表 2】

浸透促進剤	増強効果比*
対照	1.00 ± 0.00
ラウリルアルコール	1.28 ± 0.10
Labrafil (登録商標) 2609	1.28 ± 0.03
Labrasol (登録商標)	1.16 ± 0.07
プロピレングリコール	0.76 ± 0.06
Span (登録商標) 80	1.09 ± 0.07
Crovool (登録商標) A40	0.98 ± 0.02
ミリスチン酸イソプロピル (IPM)	1.26 ± 0.14
PEG 400	0.92 ± 0.01
Brij (登録商標) 30	1.68 ± 0.08
シネオール	1.12 ± 0.03
トリアセチン	1.19 ± 0.01
グリセリン	0.86 ± 0.01
Lauroglycol (登録商標) FCC	1.59 ± 0.04
Transcutol (登録商標)	0.80 ± 0.02

\* 増強効果比 = 浸透促進剤ありの流束 / 浸透促進剤なしの流束

【 0 0 4 2 】

スクリーニングされた浸透促進剤のうち、Crovool (登録商標) A40、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール (PEG) 400、Transcutol (登録商標)、グリセリンはガラントミンの浸透性を向上しなかった。一方、Lauroglycol (登録商標) FCC、ラウリルアルコール、トリアセチン、ミリスチン酸イソプロピル (IPM)、シネオール、Brij (登録商標) 30、Labrafil (登録商標) 2609、Labrasol (登録商標) はガラントミンの浸透性を大幅に向上した。中でも、Brij (登録商標) 30 と Lauroglycol (登録商標) FCC はガラントミンに対し比較的高い増強効果比を示した。増強効果比が最も高かった Brij (登録商標) 30 のガラントミン皮膚透過性に対する向上効果が異なる濃度 (ポリマー重量の 2.5 ~ 10 % v / w)、薬物含量 15 % w / w で評価された。浸透促進剤濃度の増加に伴うガラントミンの浸透性の増加傾向が観察された (図 7 参照)。Brij (登録商標) 30 のレベルが 2.5 から 5 % v / w に増加されたとき浸透性の大きな増加が観察された。しかし、浸透性の増加は Brij (登録商標) 30 の濃度が 5 % v / w を超えると顕著ではなかった。さらに、5 % v / w 以上の Brij (登録商標) 30 を含有するパッチでは、粘着性の大幅な減少が観察された。このため、浸透性と粘着性を考慮して、パッチ中の Brij (登録商標) 30 の最適なレベルは約 5 % v / w であると判定される。

【 0 0 4 3 】

3、まとめ

上述の研究から、最適化された処方、たとえば、厚さ約 80 μm で、約 15 重量 % のガラントミン、約 5 重量 % のポリオキシエチレンラウリルエーテル、および残りの量のスチレン - ブタジエン - スチレン共重合体から成る薬物含有基質を有する薬物含有基質層を含む経皮送達システムは、38 μg / cm<sup>2</sup> / 時の流束を得ることができる。このため、9

10

20

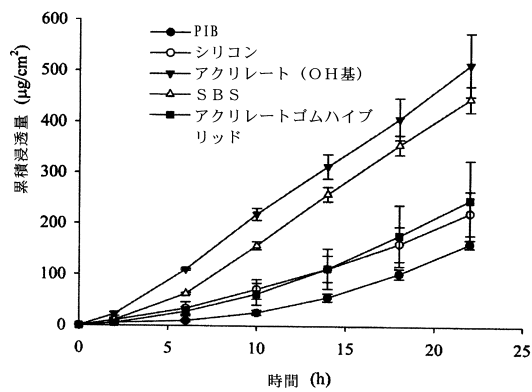
30

40

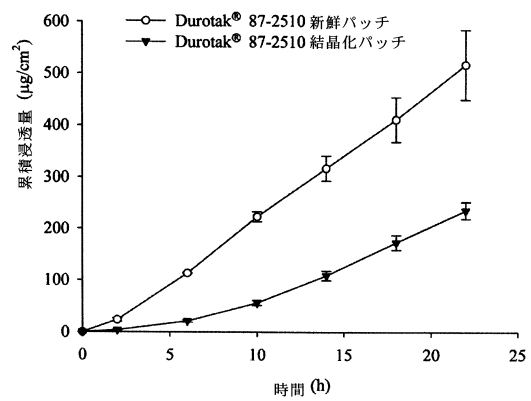
50

$\text{cm}^2$  より小さいパッチサイズでも、1日当たり8mgのガランタミンを送達できるとみ  
なすことができる。

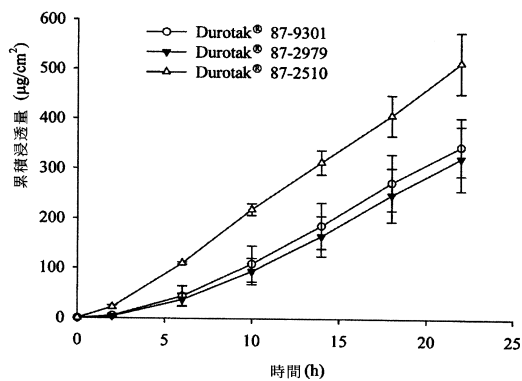
【 図 1 】



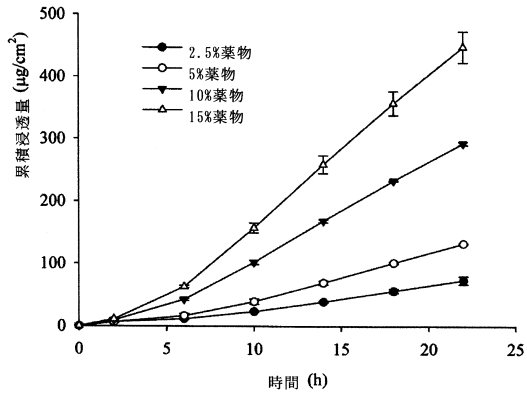
【 図 3 】



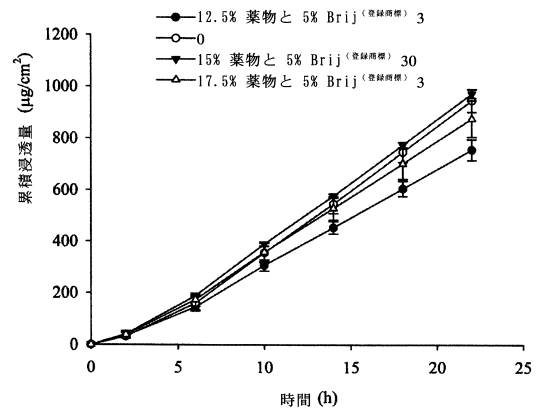
【 図 2 】



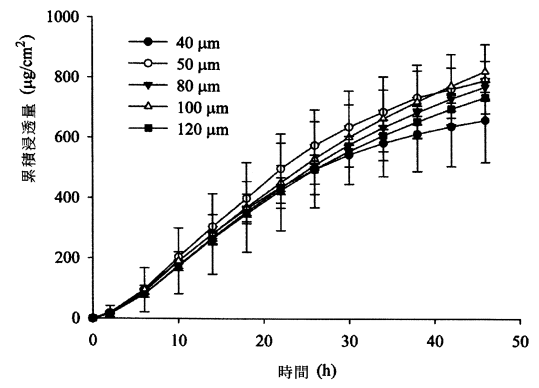
【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 K 9/70 (2006.01) A 6 1 K 9/70 4 0 1

(72)発明者 チョイ フ-キュン  
大韓民国 5 0 1 - 8 4 7 クァンジュ トン-グ ハク-ドン 7 6 8 ピョンファ マンシヨ  
ン 3 - 1 4 0 8

(72)発明者 チョン ミョン-クァン  
大韓民国 1 3 5 - 9 6 2 ソウル カンナム-グ ケボ 4 -ドン 1 1 9 6 - 5 セウォン  
ビルディング 5 0 1

審査官 山村 祥子

(56)参考文献 国際公開第2007/035941(WO, A1)  
米国特許出願公開第2006/0257462(US, A1)  
特表平8-505632(JP, A)  
米国特許第5700480(US, A)  
国際公開第03/032960(WO, A1)  
国際公開第2011/074635(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
A 6 1 K 3 1 / 5 5  
A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2  
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )